

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 45

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

BRUNSTEIN Alphonse

né le 20 janvier 1935 à Kintzheim

Ancien interne de l'hôpital Civil de Haguenau

Traitement actuel de la syphilis
congénitale du Nouveau-né.

Président: M. R. SACREZ, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 45

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

BRUNSTEIN Alphonse

né le 20 janvier 1935 à Kintzheim

Ancien interne de l'hôpital Civil de Haguenau

Traitement actuel de la syphilis
congénitale du Nouveau-né.

Président: M. R. SACREZ, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	FONTAINE René
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET René	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phthisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

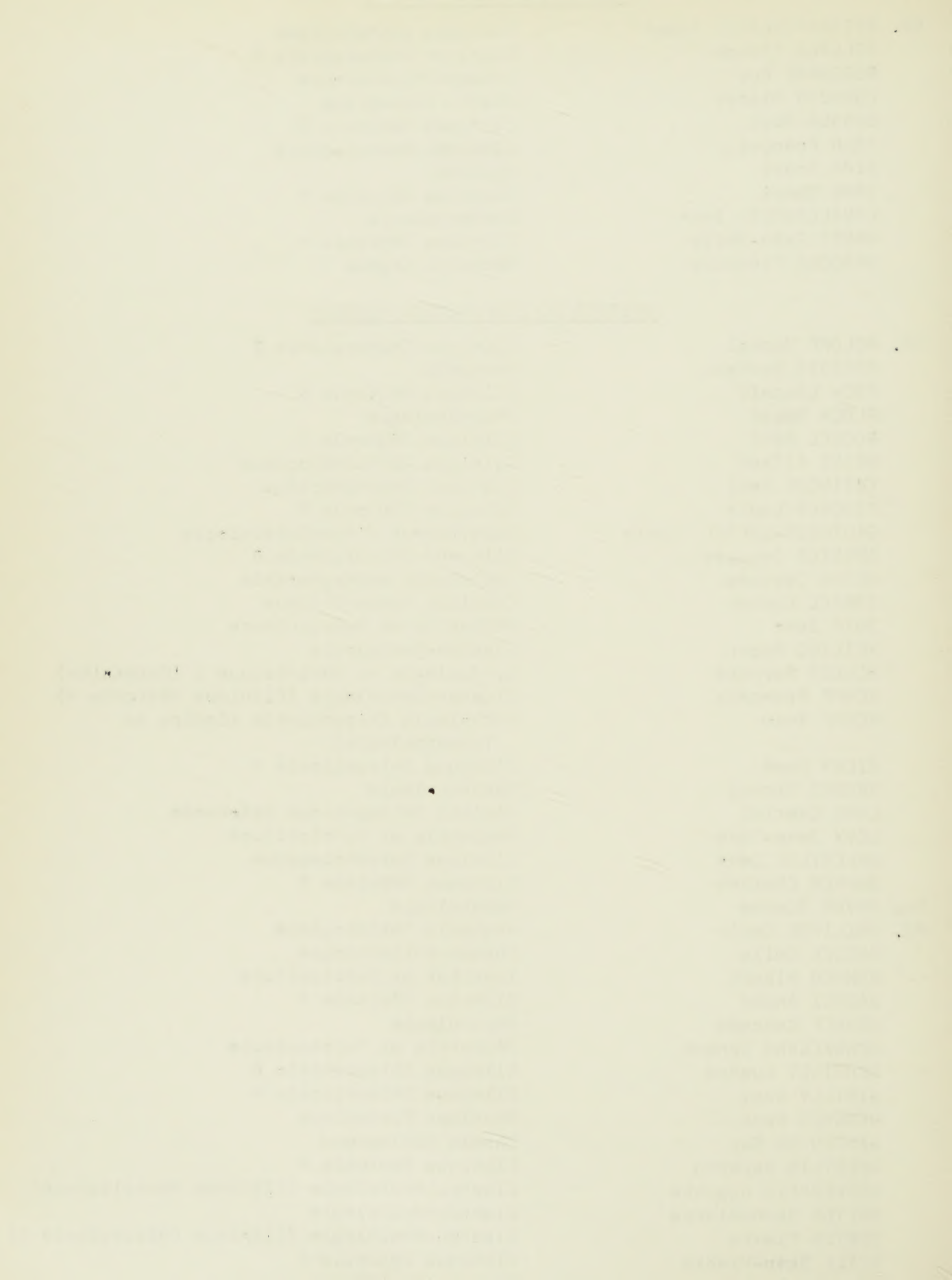
MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
KIRN André	Hygiène
JAHN Henri	Clinique Médicale B
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.



PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre

Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime

Stomatologie

FRANK Robert

Stomatologie

KLOTZ Gilbert

O.R.L.

MEHL Jacques

Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul

MM. KUHLMANN Daniel

FORSTER Emile

KUNTZMANN Jean

HOLLENDER Louis

MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max

MM. ROHMER Paul

BURGER Paul

SCHMID Frédéric

BENOIT Jacques

THIODET Jean

ROEDERER Jean

VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les imputer.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condiscip-
les, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux
lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je
donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire
au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce
qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état
ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à
leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle
à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrè-
res si j'y manque.

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SACREZ

DIRECTEUR

DE LA CLINIQUE INFANTILE

qui a accepté de nous confier
ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre profonde gratitude pour
la bienveillance de son accueil et la
qualité de son enseignement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M.LEVY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.JUIF

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D.WILLARD

En témoignage de respect et de
reconnaissance pour l'intérêt
et l'amicale sympathie qu'ils
nous ont accordés.

A MADAME LE DOCTEUR M.MILLET-SCHALCK
MEDECIN-CHEF
DU SERVICE INFANTILE DE L'HOPITAL DE HAGUENAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.G.LEVY
MEDECIN-CHEF
DU SERVICE DE MEDECINE DE L'HOPITAL DE HAGUENAU

En reconnaissance de notre séjour dans leurs
Services et de la constante amitié qu'ils
nous ont toujours accordée.

TRAITEMENT ACTUEL DE LA SYPHILIS CONGENITALE DU NOUVEAU-NE

INTRODUCTION - GENERALITES

La fréquence des syphilis congénitales varie considérablement selon les pays et les groupes de population. Elle dépend surtout de l'extension de l'infection syphilitique dans la population considérée et de la rapidité de son dépistage et de son traitement chez la femme enceinte.

La lutte anti-syphilitique a tout d'abord entraîné une régression spectaculaire de la syphilis congénitale. Cette régression était due au dépistage, à l'action du traitement et spécialement à la pénicilline, mais il faut également tenir compte de l'évolution des idées, de l'individualisation de maladies qui étaient autrefois attribuées à tort à la syphilis. Il y a 30 ou 40 ans encore, on attribuait à la syphilis des syndromes et des maladies dont on sait aujourd'hui qu'ils n'ont aucun rapport avec le tréponème pâle. Comme le rappellent Boissière, Cagnat et Praud (8) : "Le diagnostic de syphilis congénitale était jadis si facilement porté que 20 % à 30 % des enfants hospitalisés étaient considérés par Hutinel et Marfan comme atteints de syphilis héréditaire. Cette attitude excessive, rançon de l'incompréhension du mode de contamination foetale, conduisait au diagnostic de syphilis devant d'innombrables symptômes qui ne faisaient pas leur preuve : malformations congénitales, troubles digestifs, hypotrophie, anémie, etc... La pédiatrie française devait souffrir de ces abus pendant plus d'un demi siècle. - A la suite des travaux anglo-saxons et de ceux de R.Debré et de son école, une réaction se produit dès 1945. En dépit

des bouleversements de la seconde guerre mondiale, les manifestations syphilitiques ne dépassent guère 2,5 % des enfants hospitalisés aux U.S.A., 1 % dans les services de M. Lelong entre 1941-1946, 0,61 % dans les services de R. Debré et M. Lamy entre 1940 et 1950. Cette diminution considérable de la morbidité syphilitique apparaît la conséquence de l'amélioration des moyens de diagnostic, d'une prophylaxie efficace et d'une meilleure connaissance des modalités de transmission de la syphilis de la mère au fœtus. Jusqu'à ces dernières années, le pourcentage des syphilis congénitales précoces était devenu infime, comme en font foi les statistiques lyonnaises : 0,09 % de syphilis congénitales sur près de 20.000 accouchements de 1944 à 1958, 0,01 % à 0,03 % de syphilis parmi les enfants hospitalisés de 1952 à 1959".

Comme toutes les maladies rares, la syphilis congénitale risque d'être méconnue. Depuis quelques années, la syphilis primo-secondaire a suivi une courbe ascendante. Ce fait a donc entraîné un retour de la syphilis congénitale du nourrisson. Cette maladie autrefois fréquente était devenue rare, mais depuis 1959-60, on assiste à une recrudescence dans de nombreux pays. - L'efficacité des traitements opposés à la syphilis et la rigueur des mesures prophylactiques ont longtemps tranquilisé les esprits. Mais il faut se rappeler qu'il n'est pas de mesure prophylactique qui ne connaisse des défaillances. L'application de traitements trop hâtifs et la négligence dans les contrôles sérologiques systématiques risquent à l'avenir d'être lourdes de conséquences. De nombreux pédiatres, obstétriciens et syphili-graphes y attirent l'attention de plus en plus fréquemment. Des publications récentes font état de nombreuses observations recueillies en très peu de temps (cf. bibliogr. 1, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 25, 35, 36, 38, 39, 37, 50, 52, 48, 57, 62, 65, 71). Ainsi, dans une maternité des U.S.A. où naissaient plus de 10.000 enfants par an, Woody, qui n'avait observé aucun cas de syphilis congénitale de 1957 à 1962, en observe 7 cas en 1963. En France, en l'absence de statistiques précises, car tous les cas ne sont pas publiés,

Baron, Bernheim, Chaptal, Duverne, Hoppeler, Lepage, Lelong, Paupe, Roget, Verger, parmi bien d'autres, en ont rapporté chacun un ou plusieurs cas depuis 1962. Boissière, Cagnat et Praud n'ont rencontré aucun cas de 1957 à 1963 sur 800 enfants hospitalisés chaque année, contre 2 cas en 1964.

A Strasbourg, M. le Prof. Sacrez a eu trois cas de syphilis congénitale précoce dans son service au cours de l'année 1966.

CAS DE SYPHILIS CONGENITALE A STRASBOURG

Trois cas de syphilis congénitale précoce au Service Infantile de M. le Prof. Sacrez en 1966:

- 2 cas typiques avec symptomatologie clinique et sérologie positive.
- 1 cas, sans symptômes cliniques, mais avec sérologie positive.

Premier cas

Petite fille de 6 semaines, admise en détresse respiratoire aiguë. A l'examen : tableau d'insuffisance cardiaque important, hépatosplénomégalie et enchifrènement nasal. Enfant afebrile. - Quelques jours après son admission : apparition d'une paralysie des membres supérieurs, écoulement nasal muco-purulent, parfois sanguinolent, et sclérème des joues et des épaules, qui font penser à une hérédo-syphilis. - Le diagnostic est confirmé par la sérologie :

Kolmer	+++	Nelson	: positif (45 %)
Kahn	+++	Test d'immunofluorescence	: positif.
Kline	+++		

Par ailleurs : anémie marquée, lésions d'ostéochondrite et périostite des membres, tests hépatiques légèrement perturbés.

Antécédents : enfant né à terme. P.N. : 2850 gr. A crié de suite. Non cyanosé. Groupe O Rh +. Grossesse sp. - Accouchement sp. Un frère et une soeur (issus d'un premier mariage) : en bonne santé. Mère apparemment en bonne santé. B.W. prénatal négatif.

Père : lésion génitale (chancre) trois mois avant la naissance de l'enfant, à la suite d'une "aventure". La lésion n'a été traitée que localement. Un B.W. pratiqué à cette époque aurait été négatif. Donc contamination tardive de la mère (vers le 6^e mois de la grossesse).

Traitement

Dès l'admission, l'enfant a eu de la Pénicilline 500.000 unités par jour, Soludécadron 0,20 et Colimycine inj. 250.000 unités. A eu 500.000 unités de pénicilline par jour pendant 12 jours. Total reçu : 6.000.000 unités. Doses fortes parce que syphilis non identifiée au début. Il faut cependant noter une réaction fébrile à 39°, trois jours après le début du traitement. Température revenue à la normale au bout de 24 heures. A reçu également Terrafungine (200 mg /Jour), puis Rovamycine (250 mg/jour), à titre d'antibiothérapie complémentaire et Mycostatine pour une moniliase orale.

Une 2^e cure de pénicilline a été pratiquée un mois après la première : Penex tilline 250.000 unités par jour pendant 21 jours.

L'enfant a séjourné deux mois au Service.

Au départ : la pseudo-paralysie de Parrot a complètement disparu, de même que l'écoulement nasal et les sclérèmes. L'hépatosplénomégalie a également diminué (foie à 7 cm sous le rebord costal à l'admission ; à 3 cm au départ). La formule sanguine s'est normalisée. Courbe pondérale sp. Tests hépatiques normaux. EEG normaux. Nette amélioration radiologique des lésions ostéochondritiques. - Cependant, persistance d'une hypertrophie biventriculaire. BW avant sortie : toujours +++.

Deuxième cas

Petite fille de 4 jours. P.N. 2450 gr. A l'admission : hépatosplénomégalie, pemphigus palmo-plantaire, anémie, état dyspnéique. BW positif à tous les antigènes.

A séjourné 6 semaines au service. A eu 2 cures de pénicilline avec un intervalle de 5 jours entre les deux cures.

1° cure : durée 19 jours. Doses progressivement croissantes de pénicilline.
1° jour : 500 unités.

Par la suite, doses doublées tous les jours pour arriver à une dose moyenne de 100.000 unités par jour.

Total reçu : 1.100.000 unités.

L'enfant a reçu en plus de l'érythromycine (150 mg/jour).

Pas de réaction fébrile à signaler au cours du traitement.

2° cure : durée 17 jours, à raison de 100.000 unités/jour.

Total reçu : 1.700.000 unités.

Au départ : disparition de tous les signes de syphilis.

L'enfant a été réhospitalisé 3 mois après pour hématome sous-dural gauche. Contrôle BW : toujours positif à tous les antigènes.

On institue une 3° cure de pénicilline d'une durée de 11 jours, à raison de 50.000 unités le 1° jour, 100.000 le 2° et 300.000 les jours suivants. Le séjour hospitalier a duré 2 mois $\frac{1}{2}$.

Au départ : B.W. dissocié :

Kolmer +++

Nelson : négatif (2 %).

BW Antigène Reiter négatif

Kahn négatif

Kline négatif

Troisième cas

Petite fille de 2 jours, issue de mère syphilitique. Mère : BW +++ à tous les antigènes. Syphilis découverte au 8° mois de la grossesse et soignée aussitôt.

Traitement

Doses progressives de pénicilline pendant 19 jours, plus érythro-mycine (150 mg/jour) en association.

1^o jour : 500 unités. Puis augmentation progressive jusqu'à 100.000 unités par jour. Total reçu : 1.000.000 d'unités.

A la naissance, l'enfant n'avait pas de symptômes cliniques ni radiologiques de syphilis, mais BW +++ à tous les antigènes.

Trois semaines après l'admission :

Kolmer +++

Kahn +++

Kline +++

Sept semaines après l'admission :

Kolmer +++

Kahn +++

Kline +++

Quatorze semaines après l'admission :

Kolmer +++

BW Antigène Reiter +

Kahn négatif

Kline négatif.

Dans les trois cas que nous venons d'exposer, nous avons constaté qu'à deux reprises il s'agissait d'une contamination tardive au cours de la seconde période de la grossesse d'où l'intérêt qu'il y aurait à instituer un examen sérologique obligatoire vers la fin de la grossesse.

La recrudescence de la syphilis primo-secondaire est due à plusieurs facteurs : ignorance des médecins et du public ; traitement trop hâtif ou masquage par les antibiotiques ; mais aussi à l'abolition de la surveillance systématique de la prostitution. Cette recrudescence de la syphilis primo-secondaire ne devrait pas théoriquement avoir de retentissement appréciable sur la syphilis congénitale, étant donné les mesures prophylactiques qui sont prises pendant la grossesse et au moment de l'accouchement dans la plupart des cas de syphilis maternelle. Il est pourtant indiscutable qu'après une disparition quasi totale, la syphilis congénitale réapparaît dans les services hospitaliers. Ces échecs de la prophylaxie sont liés à plusieurs facteurs, que nous verrons par la suite.

RAPPEL DE LA SYMPTOMATOLOGIE - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la syphilis chez le nouveau-né est parfois difficile à résoudre. On ne voit plus qu'exceptionnellement la grande syphilis néo-natale décrite classiquement. Les formes observées sont le plus souvent dissociées, très souvent monosymptomatiques et le diagnostic peut prêter à discussion. Le tableau clinique est modifié le plus fréquemment par des thérapeutiques mal adaptées.

On distingue classiquement trois aspects de la syphilis congénitale :

- 1) Accidents foeto-embryonnaires,
- 2) Syphilis congénitale précoce,
- 3) Syphilis congénitale tardive.

Dans ce chapitre, nous ne nous intéresserons qu'aux deux premiers aspects.

Accidents foeto-embryonnaires. Concernent essentiellement des accidents de la deuxième moitié de la grossesse. Le tréponème ne franchit pas la barrière placentaire avant le 5^e mois (4, 33). La contamination n'est donc possible qu'à ce moment. Il y a cependant quelques cas exceptionnels où on a pu démontrer la réalité de ce passage avant cette date. Pour que la contamination soit possible, la syphilis maternelle doit être en période d'activité. L'atteinte récente de la mère et l'absence de traitement augmentent les chances de contamination. L'infestation du fœtus peut revêtir une forme plus ou moins sévère : avortement-expulsion d'un fœtus macéré-

accouchement prématuré - mortinatalité.

Syphilis congénitale précoce. Les signes cliniques et radiologiques permettent souvent une orientation que viennent confirmer les examens sérologiques et bactériologiques.

- a) Signes cliniques (cf. bibliogr. 16, 17, 19, 31, 51). - Soit diagnostic évident comportant l'association de signes cutané-muqueux (pemphigus palmo-plantaire, syphilides maculo-papuleuses, rhagades péri-buccales et péri-anales, coryza purulent), de signes d'atteinte viscérale multiple (hépatite avec ictère néo-natal, splénomégalie, sarcocèle, réaction méningée, néphropathies), de signes hématologiques précoces (anémie fébrile avec réticulocytose et thrombocytopénie), des lésions oculaires (choroïdites, iritis ...). Cet ensemble réalise la forme majeure, de type septicémique, dont les lésions sont riches en tréponèmes.

- Soit formes dégradées mono- ou pauci-symptomatiques. Les lésions cutanées peuvent rester isolées et prendre un aspect tout à fait atypique. Il faut y penser devant ictère néo-natal (surtout si tests de flocculation positifs et hypergammaglobulinémie - Cf. bibliogr. 68 et 69), devant un syndrome néphrotique (15), une néphrite (61). Parfois elle peut revêtir une forme hématologique : anémie aiguë (46 et 70), syndrome hémorragique avec thrombocytopénie (27) ou macroglobulinémie (26).

- b) Signes osseux radiologiques (Cf. 2, 16, 44, 17 et 18). - Trois types d'anomalies en général, présentant un intérêt considérable pour le diagnostic
- Ostéochondrite : lésion la plus fréquente et la plus précoce, réalisant souvent un signe de Wiberger ou l'aspect d'une pseudo-paralysie de Parrot.
 - Ostéomyélite syphilitique.
 - Ostéopériostite (apparaît le plus tardivement du point de vue radiologique, vers le 3^e mois).

Mais les signes peuvent être très atypiques (exemple : forme pseudo-kystique - Cf. bibliogr. 66).

- c) Diagnostic de certitude : basé sur l'étude bactériologique des prélèvements et sur la sérologie.

Etude bactériologique. La mise en évidence du tréponème se fait par l'examen à l'ultramicroscope sur fond noir, à partir des différentes lésions (examen des sérosités provenant des lésions suintantes de la peau ou des muqueuses). Mais hormis les rares cas où la constatation du tréponème pâle dans les lésions cutané-muqueuses ou dans le liquide céphalo-rachidien rend le diagnostic indiscutable, le critère sérologique reste la pierre d'achoppement du diagnostic.

Sérologie (cf. 8, 23, 32, 54 et 73). - Quatre techniques sont actuellement courantes :

- 1) Les réactions d'hémolyse (réactions de fixation du complément). La réaction de Wassermann ou de Bordet-Wassermann en est le prototype, mais il en existe beaucoup de variétés. Les réactions d'hémolyse utilisent des antigènes lipidiques et décèlent une réagine présente dans le sang des syphilitiques.

La seule réaction d'hémolyse au sérum frais encore utilisée est la réaction de Hecht ; malgré ses défauts qui l'ont fait rejeter par la plupart des sérologistes, elle ne doit pas être totalement abandonnée, mais n'est qu'une méthode complémentaire dont les résultats doivent être confirmés par d'autres réactions.

Parmi les réactions au sérum chauffé, la meilleure est la réaction de Kolmer, très sensible et de haute spécificité. La réaction de Reiter, contrairement aux réactions précédentes, utilise un antigène non plus lipidique, mais protéique, extrait d'une suspension de tréponèmes non

pathogènes. - La réaction de Kolmer faite avec l'antigène de Reiter est d'une très grande sensibilité. R.Degos attribue une très grande valeur à cette réaction.

- 2) Les réactions de floculation. Leur mécanisme est identique à celui des réactions d'hémolyse (la réagine se fixe sur les particules antigéniques et les agglomère), mais sans que la fixation du complément intervienne. La réaction de Meinicke est peu fidèle et doit selon L.Rouquès, être abandonnée.

La réaction de Kahn reste valable, mais a été reléguée au second plan par les réactions de floculation avec antigène cardiolipidique.

La réaction de Kline à l'antigène cardiolipidique est la meilleure des réactions de réagines ; elle est très sensible et spécifique.

La réaction du Veneral Disease Research Laboratory (V.D.R.L.) est également très valable, mais les résultats sont moins réguliers qu'avec la réaction de Kline. Elle est très couramment pratiquée en France car elle permet d'obtenir, au besoin, une réponse quantitative. Il existe d'autres réactions de floculation comme la réaction de précipitation de Price (P. P.R., surtout employée en Angleterre), ou la réaction de Mazzini (en Italie) ...

- 3) Le test de Nelson. Test qualitatif d'immobilisation des tréponèmes. Il met en évidence les immobilisines du sérum du malade vis-à-vis d'une souche de tréponèmes de culture et s'exprime en taux d'immobilisation.

0 à 20 % : négatif
20 à 50 % : DOUTEUX
50 à 100 % : positif.

Le test de Nelson est la réaction la plus spécifique de la syphilis. Cependant, les réactions sérologiques étudiant les immobilisines (exemple Nelson-Mayer) n'ont que peu d'intérêt dans la forme congénitale, les anticorps apparaissant trop tardivement au cours de l'infection. En effet, la réaction de fixation de complément de Wassermann et les réactions de

floculation détectent dans le sérum syphilitique la présence d'un anti-corps lipidique, la réagine, qui apparaît précocément. - Au contraire, la réaction d'immobilisation de Nelson révèle la présence d'un anticorps différent, l'immobilisine, d'apparition plus tardive, mais qui persistera plus longtemps. Il est donc habituel, dans les semaines qui suivent la naissance, que la réaction de Nelson reste négative, alors que les réactions de floculation sont déjà positives.

- 4) Le test d'immunofluorescence. Ce test est une adaptation à la sérologie de la syphilis de la méthode d'immunofluorescence par un procédé indirect. Il se fait à partir de souches tréponémiques après marquage à l'isoéthiocyanate de fluorescéine en présence de solutions croissantes du sérum. La mise au point de cette réaction semble très intéressante ; très sensible, elle met en évidence les anticorps fluorescents dont la précocité d'apparition, par rapport aux réagines, est plus marquée. L'évaluation quantitative des résultats renforce encore l'avantage de cette méthode dans les cas litigieux et pour la surveillance du traitement. Mais de nombreux facteurs influent sur la sensibilité et la spécificité de ce test et sa spécificité dépend de la dilution du sérum étudié. Donc, dans l'état actuel et malgré son intérêt, ce test ne doit être considéré que comme une réaction complémentaire.

D'après Boissière, Cagnat et Praud, on peut dire, à condition de confronter les résultats et de répéter les examens, que les réactions sérologiques possèdent pour le diagnostic de la syphilis congénitale la même valeur que pour celui de la syphilis acquise. Positives, elles affirment la maladie ; négatives, elles l'infirmement. A cet aphorisme toutefois, il faut faire deux réserves :

- a) Un nouveau-né atteint de syphilis congénitale authentique peut avoir une sérologie temporairement négative. C'est le cas des contaminations foetales tardives, après le huitième mois de la grossesse. Les anticorps ne sont pas

encore apparus chez la mère et l'enfant. En vérité, la confirmation du diagnostic ne tardera pas, apportée par l'apparition et l'ascension progressive du taux de réagine fabriquée par l'enfant, comme le montrent les réactions de flocculation successives. Si, au contraire, la contamination foetale est précoce, dès le quatrième-cinquième mois, les réactions sérologiques sont fortement positives d'emblée et le resteront, les anticorps d'origine maternelle étant peu à peu remplacés par des anticorps élaborés par le nourrisson.

b) Un nouveau-né indemne de syphilis congénitale peut présenter une sérologie positive isolée. C'est le cas des enfants nés de mère syphilitique correctement traitée. Le passage transplacentaire d'anticorps d'origine maternelle dans le sang de l'enfant rend temporairement les réactions positives. Elles deviendront négatives spontanément en l'absence de traitement, les anticorps transmis disparaissent progressivement en moins de trois mois.

Pour détecter une syphilis congénitale, R. Degos conseille de pratiquer les réactions classiques, les tests de Nelson et d'immunofluorescence. Pour suivre l'évolution d'une syphilis en cours de traitement ou après l'arrêt de celui-ci, il préconise les réactions classiques, les tests de Nelson et d'immunofluorescence et les réactions quantitatives (Kline, Kolmer, Nelson, Immunofluorescence).

APERÇU HISTORIQUE DE LA SYPHILIS ET DE SON TRAITEMENT

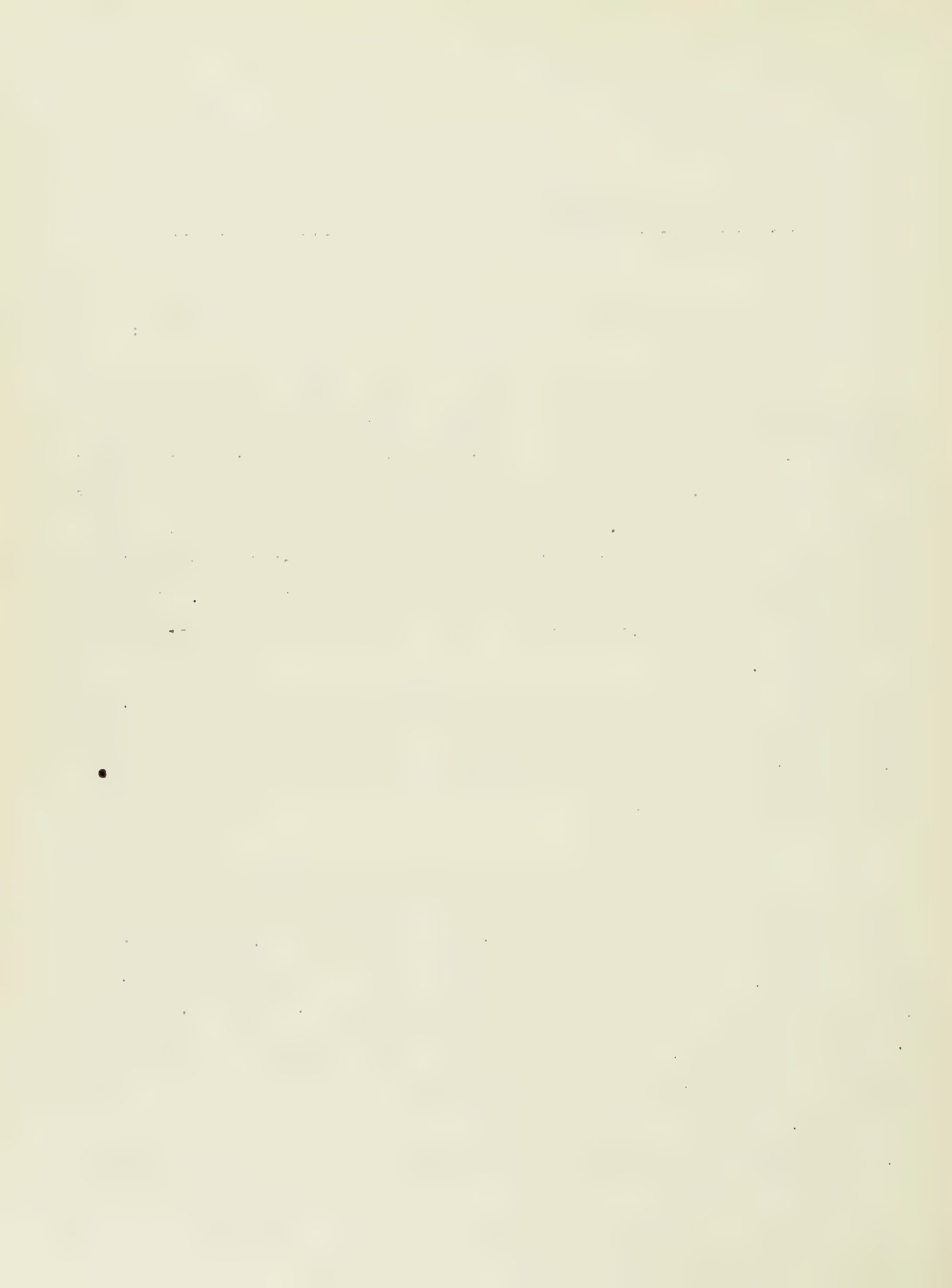
Il existe deux théories sur les origines de la syphilis :

1) Certains croient qu'elle est apparue sous les Tropiques, en tant que tréponématose primitive transmise habituellement de façon non vénérienne, et ressemblant ainsi aux actuelles tréponématoses tropicales telles que le pian. Le mode de transmission de la maladie ne serait devenu vénérien que par la suite, lors de la diffusion de l'affection vers des climats plus tempérés où l'on s'habille davantage et où les populations, plus évoluées, vivent dans de meilleures conditions d'hygiène. L'émigration forcée des Noirs, lors de la traite, peut avoir favorisé la dissémination de la maladie.

L'identité morphologique des tréponèmes dans la syphilis et le pian, le fait de la positivité des mêmes réactions sérologiques dans les deux affections, et l'efficacité sur celles-ci d'un traitement identique sont en faveur de cette théorie.

2) D'autres affirment au contraire qu'aucun traité de médecine antique, soit égyptien, grec ou arabe ne signale de maladie identifiable à la syphilis. En fait, la syphilis était inconnue en Europe avant la fin du XV^e siècle. Comme on a trouvé, d'autre part, des malformations osseuses caractéristiques de la syphilis sur des squelettes d'Indiens d'Amérique d'avant cette époque, on pense que ce sont les équipages de Christophe Colomb qui, ayant contracté la maladie auprès des indigènes, l'ont ramené en Espagne.

Ch. Colomb retourna en Espagne, en 1493 ; ses équipages furent dispersés



et certains de ses membres qui étaient à la solde de Ferdinand d'Aragon, furent envoyés en 1494 en Italie pour renforcer le siège de Naples que le roi de France, Charles VIII, avait investie. C'est lors de ce siège qu'apparut cette grande épidémie napolitaine, affection que les Italiens nommaient "Mal français" et les Français "Mal napolitain". C'est à cette époque que la syphilis fut répandue en France et dans toute l'Europe par les soldats et mercenaires qui rentraient dans leurs foyers. Elle fut également introduite aux Indes et en Extrême-Orient par des navigateurs portugais.

C'est Frascator qui, en écrivant, en 1521, son poème "Syphilis sive Morbus Gallicus", donna à la maladie le nom qui lui est resté. - C'est à cause de sa longue période d'incubation que la nature vénérienne de la syphilis ne fut pas remarquée d'emblée ; de même ses manifestations tardives furent également méconnues.

Au XV^e siècle, ce fut toutefois Ambroise Paré qui rattacha l'anévrisme aortique à la syphilis et, en Allemagne, Ulrich von Hutten, le premier, décrivit le traitement de la maladie par le mercure et le gaïac. - L'Anglais Sydenham utilisa au XVII^e siècle le mercure sous forme d'onguent.

Au XVIII^e siècle, on connaissait la transmission vénérienne de la syphilis et de la blennorrhagie, mais on pensait qu'il s'agissait là d'une seule et même maladie.

En 1793, Bell soutint sa conception de deux maladies différentes, thèse définitivement établie en 1838 par Ricord. Puis J.A. Fournier découvrit l'origine syphilitique du tabès et de la paralysie générale. Roux et Neisser démontrèrent la transmissibilité au singe.

Les plus importantes découvertes furent faites au XX^e siècle. Depuis le début du 19^e siècle, on suspectait l'existence d'un "virus syphilitique" mais c'est à Schaudinn et Hoffmann que revient la découverte du spirochète : *Treponema pallidum* (1905). En 1906, Wassermann décrivit la réaction qui permet le diagnostic de la maladie par l'examen du sang.

A la suite de ces découvertes, suivirent d'importants progrès thérapeutiques. Jusqu'au début du XX^e siècle, le mercure était le seul médicament actif. Administré par la bouche, en injections, frictions ou inhalations, sa toxicité dépassait le plus souvent ses vertus thérapeutiques. En 1909, Ehrlich mit au point une préparation arsénicale organique qui s'injectait par voie intra-veineuse et se montrait efficace dans le traitement de la syphilis. Comme c'était sa 606^e expérience sur les corps de cette série, il nomma ce composé 606 (aussi appelé Salvarsan, Arsphénamine ou Arsénobenzol). Quelques années plus tard, il créa sa 914^e expérience, le 914 (Néoarsphénamine ou Novarsénobenzol).

En 1921, Sazerac et Levaditi introduisirent en France les injections intra-musculaires de bismuth, moins toxique que le mercure et plus efficace. Le novarsénobenzol, associé au bismuth intra-musculaire constitua la grande thérapeutique de la plupart des hôpitaux jusqu'à l'introduction de la pénicilline. Mais cet As914 était très toxique et provoquait parfois des accidents à type de dermite exfoliatrice, de troubles de la crase sanguine ou d'encéphalite hémorragique. L'injection accidentelle en dehors de la veine entraînait des nécroses tissulaires.

On employait aussi le Sulfarsénobenzol, qui s'injectait en intra-musculaire ou en sous-cutané, mais qui provoquait des réactions locales très douloureuses et dont les effets toxiques étaient également fréquents.

Avant la dernière guerre et pendant les premières années de celle-ci, on employa surtout l'Arsénoxyde ou Arsénone, composé moins toxique. On pratiquait des cures courtes et intensives.

Actuellement, dans la syphilis congénitale, l'arsenic n'est pour ainsi dire plus employé en raison de sa toxicité. Le mercure est encore parfois utilisé (frictions mercurielles).

Le plus important progrès thérapeutique qui suivit fut la pénicilline, découverte par Flemming, et qui, entre les mains de Mahoney et de ses collaborateurs, se montra efficace contre la syphilis.

TRAITEMENT ACTUEL

I - Traitement prophylactique

Les examens sérologiques pour le dépistage d'une éventuelle syphilis est obligatoire lors du mariage et lors du 3^e mois de chaque grossesse. Ces examens systématiques ont été préconisés pour pallier aux risques de contamination foetale chez les femmes enceintes syphilitiques. Le dépistage précoce de la syphilis maternelle devrait donc normalement s'avérer efficace à la suite de ces mesures. La mise en action immédiate d'un traitement, actuellement bien codifié, éviterait donc l'infestation du fœtus ou la neutraliserait, au cas où exceptionnellement, il aurait été atteint avant le 5^e mois (cf. 11, 58 et 59).

Pour traiter correctement la mère, il faut employer des doses suffisantes de pénicilline. La pénicilline traversant le placenta, a une action directe sur le fœtus. On conseille actuellement l'utilisation de petites doses de pénicilline pour les premières injections, cela, pour éviter tout risque d'avortement ou d'accouchement prématuré.

- a) Si la femme est apparemment saine avec seulement une sérologie positive :
3.000.000 de pénicilline, injectés le plus tôt possible au cours de la grossesse semblent suffire. Les doses seront progressives : 200.000 unités le 1^{er} jour.
- b) Si la femme est une syphilitique non traitée ou récemment contaminée, la cure devra comporter 15.000.000 d'unités. Les doses seront progressives : 200.000 unités le 1^{er} jour, 300.000 unités le 2^e, puis 500.000 à partir du 3^e jour.

- c) Si la femme enceinte, antérieurement atteinte de syphilis, a eu un traitement à la pénicilline avant sa grossesse, certains auteurs jugent inutile de la traiter systématiquement. Cependant, d'autres auteurs (Haddida, Oddoze et Sayag - cf. 33) recommandent de pratiquer, dans tous les cas, une cure de pénicilline à la fin du 3^e mois et une autre au cours du 6^e mois, et cela même si la femme n'a aucun signe d'infection et que les réactions sérologiques ne sont que très faiblement positives.

L'efficacité de la pénicilline est incontestable. Cependant, dans certains cas d'intolérance, on a été amené à utiliser d'autres antibiotiques. Les doses de ces antibiotiques devront être déterminées avec précision, car les concentrations obtenues chez le fœtus sont souvent très différentes selon les antibiotiques utilisés. South, Short et Knox (cf. 60) relatent des cas traités à l'érythromycine, où cet antibiotique s'est avéré inefficace dans la prévention de la contamination fœtale, parce que les doses employées ont été insuffisantes.

Le dépistage systématique, en début de grossesse, a très nettement fait diminuer les cas de syphilis congénitale ; cependant, son efficacité est parfois en défaut. L'éventualité la plus fréquente est la contamination maternelle tardive (30, 62, 16). Bernheim a observé 4 cas de contamination tardive ; Boissière, Cagnat et Praud 2 cas ; Verger un autre cas.

De nombreux auteurs tels que Vialatte, Thivolet, Guihard ont depuis fort longtemps insisté sur ce fait et préconisé un examen sérologique vers la fin de la grossesse. Dans les cas de contamination maternelle tardive, seul un dépistage au 8^e mois de la grossesse serait efficace. Il faut, à cette époque de la grossesse, rechercher minutieusement les signes cliniques de la syphilis primo-secondaire. L'institution de tests sérologiques à la fin de la grossesse ne serait pas superflue, à condition, bien sûr, de

pratiquer des tests recherchant les anticorps d'apparition précoce. Actuellement, dans beaucoup de services de maternité, on pratique de plus en plus des examens sérologiques sur le sang maternel ou sur le sang du cordon lors de l'accouchement, ce qui permet un dépistage aussi précoce que possible de la syphilis congénitale du nouveau-né.

Les échecs de la prophylaxie sont donc liés surtout aux contaminations maternelles en fin de grossesse, aux syphilis maternelles insuffisamment traitées, sans oublier les certificats de complaisance donnés au cours des examens prénuptiaux ou de la grossesse, des cas où les résultats des examens sont "escamotés" (cf. 24), et les cas où les examens prophylactiques du début de la grossesse n'ont pas été pratiqués (exemple non assurés sociaux, cf. 41).

Le traitement prophylactique repose donc uniquement sur le dépistage de la syphilis maternelle. La recrudescence actuelle de cette affection incite donc plus que jamais à une stricte application des mesures légales de contrôle systématique avant le mariage et au cours de la grossesse.

II - Indications du traitement (cf. 34, 53, 63).

Elles doivent être rigoureuses, établies avec certitude sur les renseignements anamnestiques et l'ensemble des signes cliniques, radiologiques et sérologiques. Elles ne peuvent être posées efficacement que dans la mesure où le problème du diagnostic est d'abord résolu.

- a) Il faut traiter sans discussion et sans retard les enfants certainement contaminés, c'est-à-dire tous les nouveau-nés issus de parents syphilitiques, pour lesquels les signes radio-cliniques et les données biologiques concordent pour affirmer la syphilis congénitale évolutive, de même les

nouveau-nés à sérologie positive dont la mère syphilitique n'a pas été traitée ou l'a été insuffisamment.

- b) Il ne faut pas traiter d'emblée, malgré la notion d'une sérologie positive pendant les premières semaines, les nouveau-nés cliniquement normaux issus d'une mère syphilitique traitée correctement pendant la grossesse, ou d'une mère ex-syphilitique traitée et guérie. Ces nouveau-nés doivent être surveillés régulièrement jusqu'au 3^e mois : s'il y a augmentation des taux d'anticorps ou persistance d'une sérologie positive à la fin du 3^e mois, le traitement s'impose. Si la sérologie se négative, l'abstention thérapeutique s'impose.
- c) Il faut surveiller la sérologie des nouveau-nés cliniquement normaux et à sérologie négative, mais dont la mère a été contaminée en fin de grossesse. Certains auteurs préconisent même dans ce cas un traitement prophylactique systématique.
- d) On peut laisser sans traitement les nouveau-nés à sérologie négative dont la mère a été correctement soignée avant la grossesse et les nouveau-nés à sérologie négative dont la mère a été correctement soignée au cours de la grossesse. Dans le dernier cas on préconise cependant une surveillance de 3 à 6 mois.

III - Médicaments employés

Dans l'immense majorité des cas, on utilise la pénicilline dont les propriétés tréponémicides sont solidement établies et connues depuis 1943 (cf. 45). De l'avis unanime, la pénicilline est actuellement le meilleur antitreponémique dont nous disposons. Elle possède une activité supérieure à celle de l'As, du Bi et du Hg, et quoiqu'elle puisse donner lieu comme tout médicament, à des accidents, elle est beaucoup mieux tolérée que le

Novar, si bien que celui-ci est aujourd'hui pratiquement abandonné (cf. 33).

Ce n'est que pour mémoire et dans l'éventualité d'une résistance à la pénicilline ou d'une intolérance majeure à cet antibiotique que nous mentionnerons tout d'abord les traitements classiques :

- Sulfarsénol : s'employait en I.M. à la dose de 5 mg à la première injection en augmentant progressivement les doses jusqu'à 10 à 15 mg par kg pour un total de 100 mg par kg pour la série (à raison de 2 à 3 inj. par semaine).

Ainsi, un nourrisson de 3 kg recevait un total de 300 mg pour la série. Les injections se faisaient de la façon suivante : 5 mg le 1^o jour, 10 mg le 3^o jour, 15 mg le 7^o jour, 20 mg le 12^o, 30 mg le 18^o, 40 mg le 25^o, 40 mg le 32^o, 40 mg le 39^o, 50 mg le 46^o, 50 mg le 53^o jour.

- Stovarsol : s'employait per os à doses fractionnées avant les repas (15 mg par kg et par jour, quatre jours sur sept) pour une dose totale de 100 mg par kg et par série.
- Mercure : s'emploie sous forme de frictions mercurielles quotidiennes d'onguent napolitain avec "gros comme une noisette" d'onguent en un point différent du corps chaque jour.

La pénicilline a, par son efficacité et son innocuité, détrôné les traitements précédents. La plupart des auteurs utilisent la pénicilline G en solution aqueuse. Aux U.S.A., on utilise également les formes retard (cf. 34 et 42) ; la dose et le nombre d'injections varient avec la forme de pénicilline utilisée, de manière à ce que la pénicillinémie se maintienne à des taux sanguins efficaces. Certains, comme Harris et Cave (cf. 34), conseillent indifféremment la procaïne-pénicilline G en solution aqueuse, la procaïne-pénicilline G en solution huileuse à 2 % de monostéarate d'aluminium ou la benzathine-pénicilline G.

Ainsi, Ambrose King et Claude Nicol, dans leur livre "Venereal Disease" de

1963, disent à propos du traitement de la syphilis congénitale : "La syphilis congénitale une fois déclarée, le personnel qui soigne les nouveau-nés hérédosyphilitiques doit prendre des précautions nécessaires pour éviter d'être contaminé. Ces nouveau-nés, qui sont souvent très gravement atteints, et incapables de se nourrir au sein ou au biberon, doivent parfois être gavés. Il est indispensable de les isoler et de leur donner des soins spéciaux. Le traitement efficace de la syphilis congénitale déclarée est la pénicilline. Les meilleurs résultats sont obtenus au début de l'évolution de la maladie, au cours des deux premières années de la vie. Il vaut mieux éviter les surdosages et la posologie sera déterminée d'après le poids. On donne 450.000 unités de pénicilline par kg, de sorte que pour un nourrisson de 3.500 kg, la dose totale doit être de 1.400.000 unités réparties sur dix jours. L'hospitalisation est nécessaire pendant le traitement; on choisira la procaine-pénicilline à la dose de 150.000 unités par jour pendant dix jours : ses résultats sont excellents et on évite ainsi les 80 injections qui seraient nécessaires en cas d'emploi de pénicilline cristallisée ordinaire".

En France, de même que dans la plupart des autres pays européens, on est très peu partisan de l'emploi de la pénicilline-retard (Cf. 33). Il semblerait que ces préparations soient moins bien tolérées que la pénicilline G ordinaire en solution aqueuse et qu'elles augmentent les risques de réaction de Herxheimer. On les emploie à la rigueur dans les formes paucisymptomatiques ou uniquement sérologiques. La pénicilline G en solution aqueuse s'est toujours avérée efficace au cours de la syphilis congénitale.

Les pénicillines synthétiques ont été très peu utilisées jusqu'à présent. Cependant, leur efficacité a été démontrée au cours de la syphilis acquise de l'adulte (cf. 9). Bartolozzi et Cocchi l'ont utilisée chez l'enfant (cf. 3) : la tolérance a été bonne. Il ne semble donc pas y avoir d'inconvénient à l'utiliser également dans la syphilis congénitale précoce. Mais il n'existe actuellement aucune statistique publiée concernant leur emploi.

Autres antibiotiques employés : ils ne peuvent en aucun cas remplacer la pénicilline. Ils apparaissent comme des antitreponémiques mineurs. Leur indication se limite aux cas exceptionnels d'intolérance majeure. La pénicillo-résistance demeure l'objet de discussions. Si elle n'a pas été démontrée expérimentalement, il est des faits cliniques certes exceptionnels, mais qui semblent en attester l'existence. Quoiqu'il en soit, si la pénicilline n'est pas tolérée, ou si elle paraît inopérante, il convient d'avoir recours à d'autres antibiotiques (Cf. 33). Parmi ceux qui se sont montrés efficaces, il faut retenir plus particulièrement l'auréomycine, la terramycine, la spiramycine, la chloromycétine. Mais ces antibiotiques ne présentent aucun avantage sur la pénicilline. La spiramycine, par suite de son excellente tolérance, de son action per os et de son action certaine, paraît intéressante chez le grand enfant à la dose de 5 cg par kg pendant 15 jours, mais elle ne saurait être prescrite qu'au titre d'éventuel traitement d'entretien" (Paupe et Charlas, cf. 53).

D'autres antibiotiques ont été étudiés, entre autres : la tétracycline, l'érythromycine, la magmamycine, l'oléandomycine, mais ils font l'objet de recherches surtout expérimentales ; les documents cliniques sont assez peu nombreux. Cependant, quelques auteurs ont expérimenté l'érythromycine (cf. 49) et la tétracycline (cf. 43) qui ont pu être utilisées avec succès dans les cas où la pénicilline s'avérait inefficace. La carbomycine et la synnematin B ont également été utilisées dans quelques cas de syphilis précoce de l'adulte, apparemment avec succès, mais jamais chez l'enfant. Cependant on manque encore de renseignements suffisants, et leur usage doit être purement expérimental.

Mais avant de faire appel à d'autres antibiotiques que la pénicilline, il faut d'abord avoir éliminé les causes d'erreur qui peuvent expliquer l'apparente inefficacité de celle-ci : mise en solution imparfaite, en particulier, qui serait la source d'erreurs grossières de posologie (cf. 28 et 3).

Cependant, si ces antibiotiques ne sont guère employés à la place de la pénicilline, certains d'entre eux peuvent s'avérer nécessaires comme thérapeutique d'appoint. Les nouveau-nés sont très sensibles aux infections, ce qui rend indispensable une association d'antibiotiques. - On fait le plus souvent appel à la streptomycine et aux cyclines. D'après Haddida, Oddoze et Sayag (Cf. 33), la streptomycine est le produit le moins efficace sur le tréponème pâle, encore qu'à fortes doses, il ne soit pas complètement dépourvu d'activité. Mais comme thérapeutique d'appoint contre l'extrême sensibilité aux infections des nouveau-nés, la streptomycine s'avère excellente. Boissière, Cagnat et Praud (8) conseillent d'associer à la pénicilline des antibiotiques polyvalents comme la colymicine ou l'ampicilline.

Il convient toutefois de noter que les divers antibiotiques que l'on administre journellement pour des infections diverses risquent de masquer une syphilis ou de modifier les caractères d'une sérologie. Il faut également préciser que l'on ignore l'efficacité, à lointaine échéance, de ces antibiotiques mineurs dans le traitement de la syphilis.

IV - Modalités du traitement

a) La cure de pénicilline

Doit comporter une dose totale de 200.000 à 300.000 unités par kg de poids, répartie sur une quinzaine de jours. Des doses inférieures font courir un risque de rechute, des doses supérieures sont inutiles. Chez l'enfant plus grand, les séries seront au total de 5 à 10 millions d'unités, selon l'âge (Paupe et Charlas, cf. 53). On administre en général une seule série en injections quotidiennes ou mieux, pluriquotidiennes, selon la forme de pénicilline utilisée. La plupart des auteurs se contentent, chez le nourrisson, d'une seule série de pénicilline et ne font plus rien après.

D'autres refont une deuxième série de pénicilline, aux mêmes doses ou à doses plus fortes 2 à 3 mois après la première série (53). D'autres encore (cf. 33) refont une seconde série de pénicilline au bout d'un an. Certains syphiligraphes administrent trois séries de pénicilline par an pendant deux ou trois ans. Paupe et Charlas, Haddida, Oddoze et Sayag pensent qu'il faudrait fonder l'attitude thérapeutique sur l'évolution de la courbe sérologique et de refaire, par mesure de prudence, surtout si le taux des anticorps reste élevé, une seconde série trois mois après la première.

b) Les risques de la pénicillothérapie

Ils sont connus depuis longtemps. On a tout d'abord ce que l'on appelle les "accidents de la pénicillothérapie", ensuite la pénicillorésistance.

Parmi les accidents, mentionnons d'abord ceux inhérents à la pénicilline, que le sujet soit syphilitique ou non (cf. 33).

- Douleur et réaction inflammatoire au point d'injection (surtout avec la pénicilline-retard).
- La fièvre pénicillinique, cessant après l'arrêt du traitement.
- Les érythèmes.
- L'urticaire, l'oedème de Quincke, éphémères ou tenaces.
- L'eczéma, l'érythrodermie, les dermites bulleuses ou purpuriques, manifestations relativement rares.
- Le collapsus, exceptionnel, mais d'évolution parfois dramatique, d'où nécessité de pouvoir toujours appliquer la médication d'urgence (adrénaline, pénicillinase I.M., et surtout hydrocortisone I.V.).

Nous avons ensuite les accidents s'observant plus spécialement chez les syphilitiques, dont le principal est la réaction d'Herxheimer (cf. 47, 20, 33, 53, 8), phénomène idiosyncrasique, sous la dépendance d'un

choc dû aux antigènes libérés par une lyse brutale des tréponèmes.

On connaît deux types de manifestations de la réaction d'Herxheimer :

- Précoces : survenant 8 à 24 heures après le début du traitement. Rapidement vont s'installer des signes généraux, extrêmement sévères, sous forme d'une hyperthermie, de troubles vaso-moteurs et neuro-végétatifs allant parfois jusqu'au collapsus cardio-vasculaire, ou se traduisant par des convulsions isolées ou même par un véritable état de mal convulsif (cf. 53). Cet accident serait la traduction d'un processus inflammatoire aigu et transitoire disséminé autour des petits vaisseaux de tout l'organisme. Il serait le résultat d'un conflit antigène-anticorps (cf. 28).

- Tardives : (8 et 28) au-delà de la 48^e heure. Il s'agit dans ce cas d'une exacerbation des lésions syphilitiques avec aggravation des signes cutané-muqueux, hépatiques, rénaux, méningés et osseux, donc exacerbation de tous les signes cliniques et radiologiques. Du point de vue anatomique : augmentation très importante de l'infiltration lymphoplasmo-histiocytaire caractérisant toute atteinte syphilitique.

Cette réaction est la conséquence d'une destruction rapide des tréponèmes par le traitement. La libération massive des produits de lyse des spirochètes est d'autant plus importante que le traitement présent est plus actif. L'activité spirochéticide de la pénicilline étant plus grande que celle des anciens médicaments employés, la pénicilline est donc particulièrement susceptible d'induire un tel accident. Chez le nouveau-né, il y a une très grande densité de tréponèmes dans les lésions ce qui aggrave encore les risques.

Après quelques jours de traitement, on peut voir survenir un type d'incident assez comparable, bien que beaucoup moins dramatique : la Réactivation. Alors que certaines lésions s'améliorent, d'autres au contraire s'aggravent. Là aussi, on peut incriminer une libération lente des toxines lors de la lyse des tréponèmes.

A ces différents accidents, on peut également ajouter le Paradoxe thérapeutique (Haddida, Oddoze, et Sayag, cf. 33), d'ailleurs exceptionnel, rencontré parfois chez l'adulte, plus rarement chez le nouveau-né. Il se manifeste quelques semaines à quelques mois après le traitement, par l'apparition de troubles tels que paralysies, convulsions, insuffisance cardiaque. Ces accidents sont attribués à une guérison anatomique trop rapide, ayant empêché le processus de sclérose de se constituer.

Quelques mots, au passage, sur la pénicillo-résistance. Comme nous l'avions déjà dit, la pénicillo-résistance demeure l'objet de discussions. La plupart des auteurs rappellent cependant que si elle n'a pas été démontrée expérimentalement, il existe des faits cliniques, certes exceptionnels, mais qui semblent en attester l'existence.

c) Schéma thérapeutique

Il sera différent selon qu'il s'agit de formes polyviscérales septicémiques, donc graves, ou de formes paucisymptomatiques mineures ou de formes purement sérologiques.

1) Syphilis congénitale précoce polyviscérale grave. - Elle est très difficile à traiter, la tolérance thérapeutique est médiocre, cependant la mortalité est actuellement faible. L'essentiel est d'éviter, au début du traitement, les risques de réaction de Herxheimer, contre laquelle il est difficile de lutter. - Certains auteurs comme Zimmermann M.C., ont prôné l'utilisation de la pénicillinase (cf. 72), mais par la suite, on a trouvé (Greaves A.B., cf. 29) qu'elle semble peu efficace. - Une méthode employée il y a quelques années, et encore utilisée aujourd'hui par quelques pédiatres, est de faire précéder la pénicillinothérapie par quelques frictions mercurielles. Paupe et Charlas (cf. 53) considèrent qu'il y a deux moyens ou plutôt "artifices" pour éviter ou atténuer une réaction de Herxheimer : les frictions mercurielles préalables ou plus simplement en

commençant la série de pénicilline par des doses infimes, quasi homéopathiques. On a également conseillé de commencer le traitement par des antibiotiques peu tréponémicides tels la spiramycine.

C'est au cours des "journées de la syphilis congénitale" de Zurich en 1950 (cf. 40), qu'on a mis au point la technique des doses très lentement progressives de pénicilline G ordinaire, en commençant par une posologie de l'ordre de 5 unités par kg de poids et par jour. Cette dose de départ est doublée chaque jour suivant, pendant 4 jours. Le risque d'incident est alors minime et par la suite la dose quotidienne peut être rapidement augmentée ; on atteindra ainsi très vite une posologie de l'ordre de 10.000 à 30.000 unités par kg et par jour, réparties en 2 injections à 12 heures d'intervalle.

Par exemple, pour un nouveau-né de 3 kg, Haddida, Oddoze et Sayag préconisent 15 unités par jour pendant 3 jours. Les 15 jours suivants : 30 à 40.000 unités par jour jusqu'au total de 450.000 ou 600.000 unités pour la cure.

Mais cette technique de traitement très progressif ne mettait pas totalement à l'abri des accidents dramatiques. La mortalité, dans les formes sévères, restait encore élevée : de 20 % à 30 % selon les statistiques.

Actuellement, l'utilisation systématique de la corticothérapie (cf. 33 et 20), associée à la pénicilline, à la dose d'un à deux milligrammes par kg de poids et par jour de prednisone, par exemple, a transformé le pronostic immédiat de la syphilis congénitale précoce. Sachant que, dans la syphilis expérimentale, les injections de cortisone favorisent la multiplication des tréponèmes chez les lapins inoculés, la corticothérapie peut, dès l'abord, paraître paradoxale, et on aurait toutes les raisons de redouter son emploi chez l'homme. Or, De Graciansky et Grupper ont étudié les effets de la cortisone et de l'hydrocortisone dans la syphilis humaine :

sous l'action exclusive des corticoïdes, ils ont noté l'amélioration clinique de chancres, l'effacement de lésions secondaires, la disparition des tréponèmes, des modifications sérologiques variables appréciées par les épreuves quantitatives : taux des réagines le plus souvent abaissé, parfois stationnaire, rarement légèrement plus élevé. - A la suite de ces observations, on peut estimer que les corticoïdes ne sont pas dangereux, d'autant qu'ils sont prescrits à faibles doses. Ils peuvent donc être utilement employés dans le traitement préventif et curatif des accidents de la pénicillinothérapie.

Dans leur article du Brit. J. Vener. Dis., de 1961 (cf. 20), De Graciansky et Grupper concluent "qu'une étude, poursuivie pendant 10 ans, et consistant en l'administration d'une corticothérapie associée systématiquement à la pénicillinothérapie en cure rapide, nous a permis d'obtenir régulièrement, au cours de la syphilis récente, une réduction quantitative et qualitative de la réaction d'Herxheimer fébrile." - La comparaison des différentes pénicillines et corticoïdes utilisés nous a permis reconnaître que certaines préparations de pénicilline sont plus pyrétogènes que d'autres (notamment le NN'dibenzyl-éthylène-diamine-bipénicilline G ou Extencilline) et que certains corticoïdes, tels que la Dexaméthasone associée à l'injection unique de pénicilline, technique que nous pratiquons actuellement, confèrent une protection très satisfaisante contre la réaction d'Herxheimer. Cette technique permet de réaliser simultanément un véritable traitement prophylactique de l'anaphylaxie à la pénicilline et une prévention efficace de la réaction d'Herxheimer."

Pour Basex et coll. "quel que soit le stade de la maladie ou sa localisation, et même dans certains cas spéciaux (femmes enceintes, syphilis congénitale majeure du nouveau-né), les corticoïdes amortissent les effets de la réactivation ... d'où la règle de toujours associer la corticothérapie aux antisypilitiques lorsqu'on instaure une cure d'attaque par le bismuth et encore plus par la pénicilline".

A la suite de cette corticothérapie associée, les dernières publications ont pu faire état d'une guérison dans 100 % des cas observés (cf. 6 et 62).

2) Syphilis congénitale précoce mineure ou purement sérologique.
Est beaucoup plus facile à traiter. Les accidents thérapeutiques graves y sont exceptionnels (cf. 8), comme l'a confirmé l'innocuité de fortes doses de pénicilline administrées d'emblée par méconnaissance du diagnostic. - On utilise des doses d'emblée importantes, de l'ordre de 30 à 50.000 unités par jour, et par kg de poids, soit une dose moyenne de 100 à 200.000 unités par jour, répartie en deux injections, jusqu'à un total de 1 à 2.000.000 d'unités administrées en une quinzaine de jours. Il faut cependant prendre quelques précautions indispensables : utiliser la pénicilline G (et non la procaïne-pénicilline) et faire les injections dans la région supéro-externe de la cuisse pour éviter les risques de paralysie du sciatique. Des doses supérieures de pénicilline ne paraissent pas contre-indiquées, ne sont pas nuisibles, mais ne paraissent pas plus efficaces.

V - Résultats du traitement

1) Résultats immédiats

Malgré la corticothérapie et l'antibiothérapie actuellement en vigueur, un accident mortel peut toujours arriver, quoique exceptionnellement. Des manifestations de surinfection microbienne ne sont pas rares vers la fin de la première semaine du traitement, mais peuvent être prévenues par une antibiothérapie complémentaire associée à la pénicilline et aux corticoïdes.

Certains nourrissons peuvent parfois présenter secondairement un état de dénutrition progressif et irréversible. - Cependant, les résultats

immédiats du traitement sont assez satisfaisants du point de vue clinique et bactériologique. Les lésions syphilitiques régressent en général complètement, mais plus ou moins vite selon la localisation, les lésions osseuses étant le plus vite influencées (seule l'image radiologique de périostite persiste en cas de traitement tardif, au-delà du 3^e mois). La stérilisation des lésions cutanéomuqueuses est presque instantanée. L'atteinte rénale éventuelle est très vite favorablement influencée. La rate et le foie reprennent un volume normal en quelques semaines.

Ce sont les signes hématologiques qui sont les plus préoccupantes. L'anémie peut toujours être jugulée par de petites transfusions, mais la thrombocytopénie pose des problèmes plus difficiles, car elle peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique (cf. 27).

2) Le problème sérologique (cf. 8 et 28).

L'avenir des réactions sérologiques est variable et sans parallélisme avec celui des lésions radio-cliniques. Les réactions sérologiques doivent être surveillées régulièrement au décours de ce traitement. On suit tous les mois les taux quantitatifs de la réaction de Veneral Disease Research Laboratory ou des réactions d'immunofluorescence pendant six mois. Il est rare qu'une négativation sérologique se produise au cours de cette période, mais une remontée des taux serait l'indication d'une reprise immédiate d'une nouvelle cure pénicillinée que certains auteurs prescrivent d'ailleurs systématiquement 2 à 3 mois après la première.

Dans les cas les plus favorables, lorsque le traitement a été très précoce, la négativation est rapide, en quelques mois ou mêmes quelques semaines : mais ceci n'est pas forcément à mettre à l'actif du traitement, car les anticorps présents pouvaient fort bien être surtout d'origine maternelle !

Au delà du délai de six mois, les réactions doivent être surveillées tous les trois mois pendant une année, à moins que les tests ne soient

négatifs. Il est plus courant, malgré un traitement précoce et correct, que les réactions sérologiques ne deviennent négatives qu'après un an ou deux. Les réagines disparaissent d'abord et leur diminution progressive est d'un excellent pronostic. Les immobilisines sont beaucoup plus lentes à disparaître, de sorte que si la négativation d'un test de Nelson est un bon test de guérison (cf. 14), la persistance de sa positivité ne saurait être interprétée comme le témoin d'une inefficacité thérapeutique.

Il existe par ailleurs des sérologies irréductibles, car parfois la disparition des anticorps de l'enfant est très lente et peut rester incomplète, d'autant plus que le traitement aura été plus tardif. La persistance de taux même faibles de réagines reste inquiétante et certains auteurs conseillent la répétition de cures pénicillinées trois fois par an pendant deux à trois ans.

3) Résultats lointains (Cf. 28, 8, 56).

La guérison clinique de la syphilis congénitale est d'autant meilleure que le traitement aura été institué plus tôt. L'efficacité du traitement dépend donc avant tout du moment auquel il est institué, mais est également fonction de la technique utilisée.

Putkonen a ainsi montré que sur 21 nourrissons traités avant la fin du 3^e mois, il n'existe ultérieurement aucune lésion dentaire. Si le traitement est commencé plus tardivement, le risque est beaucoup plus important puisque sept enfants sur quinze présentaient des anomalies dentaires. La précocité du traitement préviendrait aussi la survenue ultérieure de kératite interstitielle.

C O N C L U S I O N

Le traitement de la syphilis, et plus particulièrement de la syphilis congénitale, a toujours été discuté ; mais malgré quelques divergences de vue, l'accord s'était peu à peu réalisé sur un certain nombre de règles fondamentales à savoir traitement précoce, intensif, mixte, régulier et prolongé. - L'avènement de la pénicilline a modifié les bases classiques du traitement. La syphilis congénitale précoce bénéficie aujourd'hui d'un traitement efficace dont les risques ont pu être minimisés. Il n'est toutefois pas possible de codifier ce traitement sous forme de règles rigides. Le traitement doit être adapté selon les cas cliniques. "Il n'y a pas de maladies, il n'y a que des malades" est une loi de pathologie générale également valable pour la syphilis.

Bien qu'on dispose actuellement de traitements très efficaces, la prévention demeure un problème d'actualité, car la recrudescence depuis quelques années des syphilis du premier âge est en partie due aux insuffisances de la surveillance prénatale.

C'est donc aux gynécologues et aux médecins généralistes surtout qu'incombe la tâche de prendre à coeur le dépistage systématique imposé par la loi (3^e mois), et aux pouvoirs publics d'améliorer ce dépistage en instituant un examen sérologique obligatoire pendant la seconde période de la grossesse et au moment de l'accouchement.

VU
STRASBOURG, le 30 avril 1968.

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R.SACREZ

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 15 mai 1968.

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BASEX A. et coll. : Actualité de la syphilis, maladie d'avenir. Sa thérapeutique et sa prophylaxie.
Rev. Méd. Toulouse, vol. 1, 6, 429-442, juin 1965.
- 2) BANDIRALLI G.R. et CAVINE-PRATESI A. : Su alcuni casi di sifilide ossea congenita precoce di recente osservazione.
Ann. Radiol. Diagn. Bologna, 1963, 36, 349.
- 3) BARTOLOZZI G. et COCCHI P. : Le nuove penicilline in pediatria.
Minerva Méd., 1965, 56, 3095.
- 4) BECK A.C. et DAILY W.T. : Syphilis in pregnancy.
Lancaster, 1938, Science Press Printing Company, 105.
- 5) BERNHEIM M., BERTHENOD M. et HERMIER M. : A propos de 4 cas de syphilis congénitale précoce récemment observés.
Pédiatrie, 1963, 18, 967.
- 6) BERTHENOD M., NIVELON J.L., HARTEMANN E. et PICAUX : Réflexions sur 8 cas de syphilis congénitale précoce observés récemment.
J. Med. Lyon, 1965, 46, 1743.
- 7) BLATTNER R.J. : Syphilis is a still problem.
J. Pediat., 1961, 59, 625.
- 8) BOISSIERE H., CAGNAT R. et PRAUD : Syphilis osseuse congénitale précoce.
La Médecine Infantile, n° 10, 807, déc. 1966.
- 9) BONELLI M. : Rilievi clinici con l'impiego dell'amplital (ampicillina, acido 6-D (-) a-amminofennilacetamido-pennicillanico) nelle lue.
Minerva Med., 1965, 56, 3110.
- 10) BROCHIER A. et VEDRINE J. : Statistiques du service d'obstétrique de l'hôpital de la Croix-Rousse.
Rev. Lyonn. Méd., 1959, 8, 1169.

- 11) BROCHIER A. : Les idées actuelles sur la transmission de la syphilis congénitale et leurs conséquences sur la prophylaxie prénatale. Puériculture ante-natale, 1964, Vigot Ed. Paris.
- 12) BROWN W.J. et MOORE M.B. Jr. : Congenital syphilis in the U.S.A. Clinical pediatrics, 1963, 2, 220.
- 13) CATTERAL R.D. : The advance of the venereal diseases. Lancet, 1963, 2, 103.
- 14) CAILLAUD H. et MEINICKE K. : Das Verhalten des Nelson Tests bei behandelten Lues connata recens. Munch. Med. Wschr., 1960, 102, 1737.
- 15) CABANNES R., CLAUSSE J., BUHR J.L. et DE PERETTI : A propos d'un cas de syphilis congénitale du nourrisson. Pédiatrie, 1957, 12, 442.
- 16) CHAPTAL J. et JEAN R. : Syphilis congénitale précoce. Encyclop. Médico-Chir. Pédiatrie, 1965.
- 17) CHARLAS J. et PAUPE J. : Aspects cliniques et radiologiques de la syphilis congénitale. Méd. Infant., 1963, 70, 215.
- 18) CLEMENT R., GERBEAUX J., RENAUT H. et RENARD J. : Opacités métaphysaires en bandes après traitement bismuthique. Soc. Péd. Paris, 6.12.49, in Arch. Française Péd., 1950, VII, 323-327.
- 19) DEBRE R. et LELONG M. : La syphilis congénitale. Pédiatrie. Ed. Flammarion.
- 20) DE GRACIANSKY P. et GRUPPER C. : Cortisone in the prevention of the Herxheimer reaction in early syphilis. Brit. J. Vener. Dis., 1961, 47, 247.
- 21) DE GRACIANSKY P. et divers participants : Problèmes actuels du traitement de la syphilis. Confront. Thérap. in La Presse Méd., 72, 25 : 1491-1496, 23 mai 1964.
- 22) DE GRACIANSKY P. et GRUPPER C. : Cortisone et Syphilis. Résultats de la corticothérapie précédant la cure pénicillinée dans 120 cas de syphilis. Rev. Fr. et Clin. et biol., II, 6 : 579-594, juin 1957.

- 23) DUREL P., BOREL L.J., FRIBOURG-BLANC A. et NIEL : Propositions pour un diagnostic sérologique moderne de la syphilis.
Marseille Méd., 1964, 101, 795.
- 24) DUVERNE J. et VOLLE H. : Pseudo-paralysie de Parrot après sérologie pré-natale à résultats escamotés.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1965, 72, 221.
- 25) FONTAN A., VERGER P. et BATTIN J.J. : Place actuelle de la syphilis en pédiatrie.
J. Méd. Bordeaux, An. 140, n° 9, Sept. 1963, p. 1423-1431.
- 26) FRANÇOIS R., GERMAIN D., RACLE P. et MOREAU P. : Syphilis avec macro-globulinémie.
Pédiatrie, 1966, 21, 47.
- 27) FREIMAN I. et SUPER M. : Thrombocytopenia and congenital syphilis in South-Africa Bantu infants.
Arch. Dis. Childh., 1966, 41, 87.
- 28) GAUDIER G., FONTAINE G. et NUYS J.P. : Antibiothérapie et syphilis du nouveau-né. 8° symposium Bristol.
Strasbourg, mai 1966.
- 29) GREAVES A.B. : Further observations on penicillinase.
J.A.M.A., 1961, 176, 951.
- 30) GUIHARD J. : Syphilis congénitale.
Méd. Infantile, 1957, 64, 5, 33.
- 31) GUMPESBERGER G. : Die Lues connata.
Dermatologie und Venerologie, Band V, Teil 2, 975. Georg-Thieme, Verlag, Stuttgart, 1965.
- 32) HADIDA E., ALLINE M. et ORFILA J. : Les nouvelles réactions sérologiques de la syphilis.
Biol. Méd. Paris, 1965, 54, 28.
- 33) HADIDA E., ODDOZE L. et SAYAG J. : Traitement de la syphilis.
Marseille Méd., 1964, 101, 859.
- 34) HARRIS W.D.M. et CAVE V.G. : Congenital syphilis in the new-born.
J.A.M.A., 1965, 194, 1312.
- 35) HERVET E., NODOT A. et BARRAT J. : Syphilis 1963, à la maternité de Tenon.
Bull. Féd. Gyne. Obst. Franç., 1964, 16, 31.

- 36) HOPPELER A. et TORDJMAN : L'offensive de la syphilis dans notre pratique pédiatrique.
Ouest Méd., 1963, 16, 588.
- 37) HUNZIKER N. : Quelques remarques concernant les maladies vénériennes à Genève.
Praxis, 1961, 50, 542.
- 38) HURIEZ C., AGACHE P. et BRIOIS J.R. : Le visage actuel de la syphilis congénitale. (180 cas recueillis à Lille de 1945 à 1963).
Lille Méd., 1963, 8, 882.
- 39) JEUNE M., CARRON R., CHARRAT A. : Statistique de la syphilis viscérale dans un service de pédiatrie.
Rev. Lyonn. Méd., 1959, 8, 1175.
- 40) Journées de la syphilis congénitale. Zurich, juillet 1950. Résumé dans
Presse Méd., 1951, 59, 423.
- 41) LABOUCHE F., NICOLAS J.J. et FRITZ A. : Réflexions à propos d'un cas de syphilis congénitale précoce.
Presse Méd., 1964, 72, 99.
- 42) LAZZARO C. : Considerazioni sull'impiego dell'ampicillina in dermo-venereo-paziente.
Minerva Med., 1965, 56, 3100.
- 43) LUGER A. : Fehlerquellen der modernen Syphilisbehandlung.
Wien. Klin. Wschr., 1963, 75, 843.
- 44) MAGGI G.C. et GRASSI E. : Aspetti radiologici delle localizzazioni scheletriche dell'eredolue precoce.
Minerva Pédiat., 1963, 15, 938.
- 45) MAHONEY J.F., ARNOLD R.C. et HARRIS A. : Penicillin treatment of early syphilis : preliminary report.
J. Vener. Dis. Inform., 1943, 24, 355.
- 46) MARTIN C.L. : Anémie aiguë syphilitique chez un nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22, 114.
- 47) MONNET P. et PLANCHU : Réactions d'Hexheimer mortelles au cours du traitement pénicilliné de la syphilis congénitale.
Lyon Méd., 1955, 169.

- 48) MONNET P., HUMBERT G. et PUGEAUT R. : Aspects actuels de la syphilis dans un service de pédiatrie.
Rev. Lyonn. Méd., 1959, 8, 1179.
- 49) MONTGOMERY C.H., KNOX J.M., SCIPLE G.W. et VANDER STOEP E.M. : Erythromycin in the treatment of early syphilis.
Arch. Int. Med., 1961, 107, 732.
- 50) MEMMESHEIMER A.R. : Syphilis in modernen Grosstädten.
Deutsche Med. Wschr., 1964, 789, 2021.
- 51) OEHME J. : Lues connata. Georg-Thieme Verlag, Leipzig, 1956.
- 52) PAUPE et CHARLAS : Recrudescence actuelle de la syphilis.
Méd. Infantile, 1963, 70, 209.
- 53) PAUPE J. et CHARLAS J. : Traitement de la syphilis congénitale.
Méd. Infant., 1963, 70, 243.
- 54) PAUPE J. et MIKOL C. : L'Aspect sérologique de la syphilis congénitale.
Méd. Inf., 1963, 70, 233.
- 55) PIGEAUD H. et FOURNIE G. : Les signes objectifs de la syphilis congénitale recueillis à l'autopsie de 200 nouveau-nés.
Sem. Hôp. Paris, 1952, 39, 1642.
- 56) PUTKONEN T. : Does early treatment prevent dental changes in congenital syphilis ?
Acta Derm. Venereol. Stockh., 1963, 43, 240.
- 57) Prof. SENECAI : Statistiques. Centre de protection maternelle et infantile de Dakar.
Symposium Bristol, Strasbourg, 1967. Discussion.
- 58) SHAFFER L.W. et COURVILLE C.J. : The effectiveness of penicillin in the prevention of congenital syphilis with a note on the effect of cowpox vaccination on the serologic tests of seronegative infants.
Amer. J. Syph. Gonorr. Ven., 1952, 36, 457.
- 59) SIMON C. et GERKEN H. : Zur Prophylaxe der konnatalen Lues.
München Med. Wschr., 1965, 107, 1813.
- 60) SOUTH M.A., SHORT D.H., et KNOX J.M. : Failure of erythromycin estolate therapy in utero-syphilis.
J.A.M.A., 1964, 190, 70.

- 61) TAITZ L.S., ISAACSON C. et STEIN H. : Acute nephritis associated with congenital syphilis.
Brit. Méd. J., 1961, 2, 152.
- 62) THIVOLET J., BERTHENOD M., LARBRE F. et SEPETDJAN M. : A propos de quelques cas récents de syphilis congénitale précoce observés dans la région lyonnaise.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1964, 71, 706.
- 63) TOURAINE R. : Syphilis congénitale.
Marseille Méd., 1964, 101, 785.
- 64) VANBREMEERSCH F. et coll. : Syphilis précoce. Deux nouveaux cas.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1965, 72, 818.
- 65) Venereal diseases in England and Wales. Extract from the annual report of the chief Medical officer of the ministry of health for the year. 1963.
Brit. J. Vener. Dis., 1965, 41, 41.
- 66) VERGER P. et BEAUVIEUX J.Y. : L'ostéomyélite localisée pseudo-kystaire, forme de début inhabituelle de l'ostéopathie syphilitique du nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22, 610.
- 67) VERGER P. et MARTIN C. : Fréquence de la toxoplasmose et de la syphilis congénitale au centre des prématurés de l'Hôpital des enfants de Bordeaux (1953-1961).
Arch. Franç. Pédiat., 1962, 19, 1095.
- 68) VERRI B. : L'ittero luetico neonatale.
Minerva Pediat., 1965, 17, 435.
- 69) VIGNES P. : La simulatrice ou syphilis pas morte.
Maternité, 1964, 13, 156.
- 70) WHITAKER J.A., SARTAIN P. et SHAHEEDY M. : Hematological aspects of congenital syphilis.
J. Pédiat., 1965, 66, 629.
- 71) WOODY N.C., SISTRUNK W.F., PLATOU R.V. : Congenital syphilis : a laid ghost walks.
J. Pédiatr., 1964, 64, 63.

- 72) ZIMMERMANN M.C. : The prophylaxis and treatment of penicillin reactions with penicillinase.
Clin. Med., 1958, 5, 305.
- 73) ROUQUES L. : La sérologie de la syphilis.
Presse méd., p. 1263-1264, n° 24, 14 mai 1966 et n° 25, p. 1318, 21 mai 1966.

